

症例報告

臨床的に三好型ミオパチーを呈した肢帯型
筋ジストロフィー 2A 型の 1 例

白藤 俊彦^{1)*} 大塚 喜久¹⁾ 小別所 博¹⁾ 南 成祐²⁾
林 由起子³⁾ 西野 一三³⁾ 荻田 典生¹⁾

要旨：症例は 23 歳の女性である。18 歳時に高 CK 血症（最高値：9,620IU/l）を指摘され、筋 CT では大臀筋、大腿二頭筋、腓腹筋内側頭の筋脂肪置換をみとめた。筋脂肪置換の程度は腓腹筋内側頭がもっともいちじるしく、左上腕二頭筋生検では筋線維の大小不同、軽度の壊死・再生線維をみとめたが、炎症細胞浸潤、rimmed vacuole はみとめなかった。臨床的には三好型ミオパチーがうたがわれたが、遺伝子診断でカルパイン 3 遺伝子異常をみとめ、肢帯型筋ジストロフィー 2A 型と診断した。臨床的に三好型ミオパチーと考えられる症例の中にカルパイン 3 遺伝子異常による症例もあり、鑑別診断の 1 つとして考える必要がある。

（臨床神経，48：651—655，2008）

Key words：カルパイン3遺伝子変異，三好型ミオパチー，肢帯型筋ジストロフィー2A遺伝子解析

はじめに

三好型ミオパチー（MM）は 1967 年にはじめて報告された疾患¹⁾²⁾で、遠位筋、とくに腓腹筋の萎縮を特徴とし、Liu ら³⁾によってジスフェルリン遺伝子の異常が証明された。しかし近年、臨床的に MM と考えられるが、ジスフェルリン遺伝子の異常をみとめない症例の報告が相次いでいる^{4)~9)}。われわれは、下肢後面遠位筋優位の両側性の障害をみとめ、腓腹筋の内側面の障害が強く、臨床的に MM と考えられた症例でカルパイン 3 遺伝子異常をみとめ、肢帯型筋ジストロフィー 2A 型（LGMD2A）と診断した症例を経験したので報告する。

症 例

患者：23 歳，女性。

主訴：高クレアチンキナーゼ（CK）血症，運動量が増えると疲労を感じる。

既往歴：なし。

家族歴：近親婚なし，家系内に発症者はいない。

現病歴：出生・生育歴に問題なく，運動は得意だった。18 歳時に近医を受診した時に血清 CK 高値を指摘された。その後，旅行後に過度の疲労を自覚するようになり，血清 CK 最高値 9,620IU/l に上昇することがあったため，検査目的で入院

した。

現症：身長 167cm，体重 59kg。顔貌は異常なく，四肢の関節拘縮はなかった。顔面，体幹，四肢とも筋萎縮はみとめず，翼状肩甲や下腿の偽性肥大はみとめなかった。明らかな筋力低下はなく，Gowers 徴候もみとめなかった。腱反射は上肢・下肢ともにはほぼ正常で，病的反射は陰性であった。感覚系と自律神経系の障害はなかった。検査所見では，血清 CK 値は 4,243IU/l（正常値 46~168IU/l），アルドラーゼ 75.2IU/l（正常値 2.2~5.5IU/l）と著明に上昇していた。Jo-1 抗体，抗核抗体は陰性だった。筋電図では，大腿直筋，大腿二頭筋で筋線維束性収縮，陽性鋭波，多相性運動単位電位をみとめたが，上肢は異常なく，誘発筋電図では waning 現象は陰性であった。心臓，呼吸器機能は異常なかった。骨格筋 CT では大臀筋，大腿二頭筋，腓腹筋内側頭に脂肪置換をみとめたが，中でも腓腹筋内側頭の脂肪置換の程度は高度であった（Fig. 1）。左上腕二頭筋からの生検所見では，筋線維の大小不同をみとめ，壊死再生は軽度で，lobulated fibers はみとめなかった。免疫染色では，Dystrophin, Sarcoglycan, Dysferlin, Caveolin 3, Merosin, Collagen VI, α -Dystroglycan に欠失はなかった。ウエスタン・ブロット（WB）解析では，カルパイン 3（p94）とカルパイン 3 30kd fragments に対応するバンドが検出されなかった（Fig. 2A）。患者に承諾をえた後，以下のように遺伝子解析をおこなった。末梢血白血球からゲノム DNA を抽出し，カルパイン 3 遺伝子の各エクソンおよび近傍イントロン配列をそ

*Corresponding author: 神戸大学神経内科〔〒650-0017 神戸市中央区楠町 7-5-2〕

¹⁾神戸大学医学部内科神経内科部門

²⁾国立精神・神経センター武蔵病院 DNA 診断・治療室

³⁾国立精神・神経センター神経研究所疾病研究第一部

（受付日：2008 年 4 月 25 日）

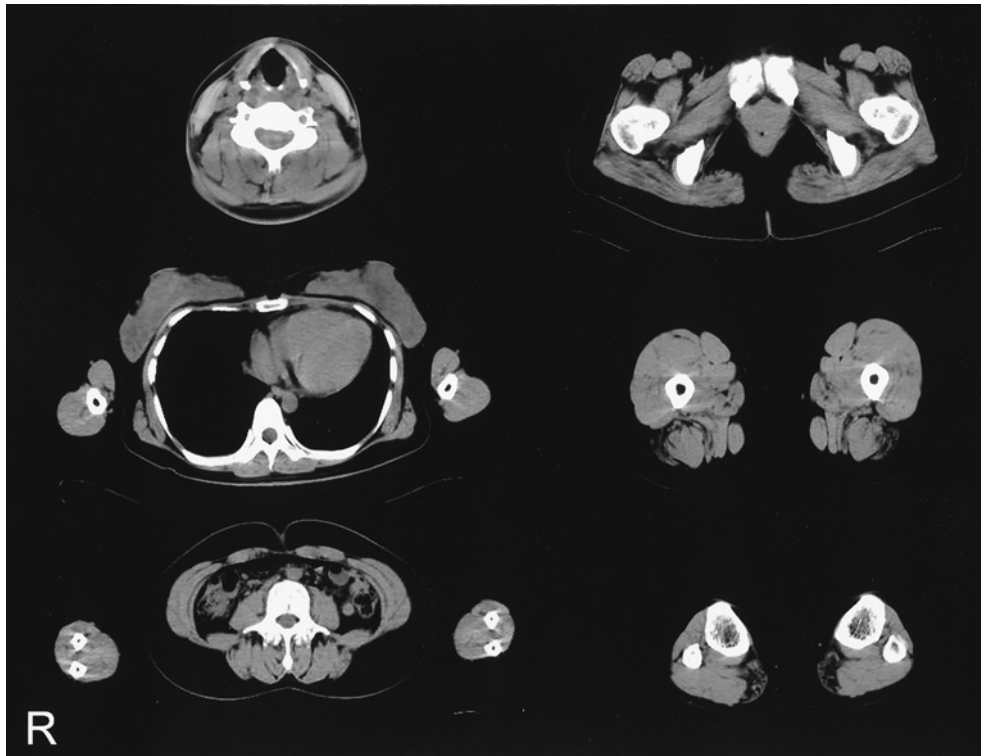


Fig. 1 CT of skeletal muscles

Replacement to adipose tissue was prominent in the gluteus maximus, rectus femoris, and medial head of gastrocnemius (GC). Proximal muscles and the lateral head of GC were relatively preserved.

それぞれ PCR 増幅し, cycle 法による direct sequence をおこない, c.802-9G>A と c.1319G>A (p.Arg440Gln) をそれぞれヘテロ接合性にとめたため (Fig. 2B), LGMD2A と診断した.

考 察

MM の明確な診断基準はないが, Takahashi らの報告⁶⁾では 1) 常染色体劣性遺伝 (孤発例をふくむ), 2) 若年発症, 3) 早期に腓腹筋優位の筋障害, 4) 緩徐進行, 5) 血清 CK 高値, 6) 筋電図で筋原性変化, 7) 筋生検で筋原性変化があり, rimmed vacuole (RV) なしの 7 項目を診断基準としている. 本症例では明らかな筋力低下はないものの, 血清 CK 値が 4,000IU/l 以上ときわめて高値であり, 筋 CT で下肢後面, とくに腓腹筋内側頭の脂肪置換の程度が近位よりいちじるしいことから, 臨床的に MM がうたがわれた. しかし, 免疫染色, WB ではジスフェルリンに異常をみとめず, カルパイン 3 遺伝子に異常をみとめ, カルパイン 3 蛋白の欠失もみとめたため, 最終的に LGMD2A と診断した. 本症例で確認された 2 箇所のカルパイン 3 遺伝子変異については, すでにデータベース (<http://www.dmd.nl/>) に複数の患者が登録されているので, 病的意義のある変異と考えられる. c.802-9G>A はイントロンの変異であり, タンパク発現にどのように影響しているのかについては現時点では明らかではない. また, 2つの

変異はヘテロ接合であるが, カルパイン 3 が蛋白レベルで欠失していることが確認されているので, 複合ヘテロ接合である可能性が高いと考えた.

近年, 臨床的に MM と診断された症例で, ジスフェルリン遺伝子異常をみとめない症例の存在が指摘されている. Tagawa らは WB と免疫染色で 25%⁷⁾, Takahashi らは遺伝子解析で 20%⁶⁾の症例で, 臨床的に MM であるがジスフェルリン遺伝子異常をみとめなかったと報告している. また, Katz⁸⁾らは臨床的に MM と診断した 30 歳未満の症例 13 例は全例, WB でジスフェルリン蛋白の異常をみとめたが, 30 歳以上発症の 5 例ではみとめなかった. その他, 40 歳男性で, 臨床的に MM で, ジスフェルリン蛋白の筋線維内局在異常はあるが, 遺伝子異常がない症例⁴⁾や, 7 歳男子でジスフェルリン蛋白発現に異常をみとめない症例⁵⁾が報告されている. しかしながらわれわれがしらべた範囲では, これまでにカルパイン 3 の異常に言及した報告はなかった.

LGMD2A と LGMD2B はいずれも症状の多様性が大きく, 同一家系内でもことなった臨床病型をとることが知られている. LGMD2A は肢帯型が 80%, LGMD2B は 81% が distal myopathy 型を示し¹⁰⁾, LGMD2A で distal myopathy 型を示す症例は 3% である. この 3% がすべて MM であるとはいえないが, distal myopathy 型の中に MM との鑑別が難しい症例がふくまれている可能性がある. LGMD2A での罹患筋分

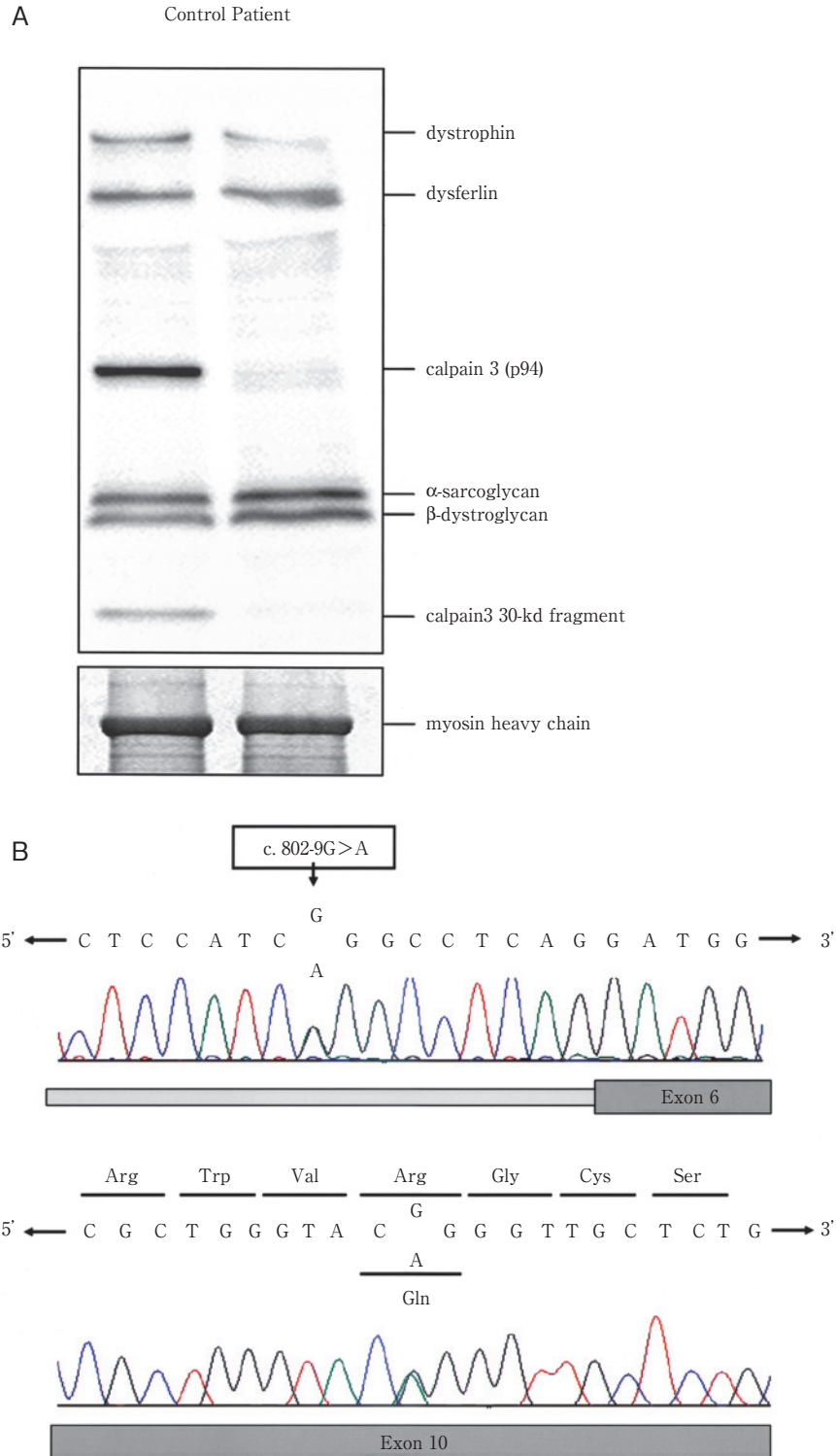


Fig. 2 Analysis of the Western blot and the gene of the Calpain 3

- A: Mini-multiplex Western Blotting (MMW) of the biopsied muscle specimen showed no band in calpain 3 (p94) and calpain 3 30kd fragments.
- B: Sequence analysis of the CAPN3 gene of the patient revealed two substitutional mutations: c.1319G > A [arginine (CGG) to glutamine (CAG) at position 440 in amino acid] in exon 10 and c.802-9G > A in intron 5.

布については、顔面筋を除く身体後面の筋障害が強く¹¹⁾、腓腹筋に比べヒラメ筋の障害が強い¹²⁾。腓腹筋では内側頭が障害され、外側頭は比較的保たれる¹³⁾¹⁴⁾といわれている。しかし、本症例では下肢後面筋の障害が強く、腓腹筋の所見は合致するが、ヒラメ筋障害はみとめなかった。これまでの報告は年齢的には比較的高齢の症例であり、進行期の所見と思われるのに対して、本例は臨床症状が出現する前の筋 CT 所見であり、初期 LGMD2A での筋罹患分布を知る 1 例として重要である。

臨床的に MM がうたがわれるもジスフェルリン遺伝子異常のない症例の中にカルパイン 3 異常を示す症例があることを報告した。

文 献

- 1) Miyoshi K, Saijo K, Kuryu Y, et al: Four cases of distal myopathy in two families. *Jpn J Hum Genet* 1967; 12: 113
- 2) Miyoshi K, Kawai H, Iwasa M, et al: Autosomal recessive distal muscular dystrophy as a new type of progressive muscular dystrophy. Seventeen cases in eight families including an autopsied case. *Brain* 1986; 109: 31—54
- 3) Liu J, Aoki M, Illa I, et al: Dysferlin, a novel skeletal muscle gene, is mutated in Miyoshi myopathy and limb girdle muscular dystrophy. *Nat Genet* 1998; 20: 31—36
- 4) 保住 功, 高橋俊明, 青木正志ら: Dysferlin 遺伝子に変異をみとめず, dysferlin 蛋白の筋線維内局在異常をみとめた遠位型筋ジストロフィーの 1 例. *臨床神経* 2004; 44 : 699—702
- 5) Murakami N, Sakuta R, Takahashi E, et al: Early onset distal muscular dystrophy with normal dysferlin expression. *Brain Dev* 2005; 27: 589—591
- 6) Takahashi T, Aoki M, Tateyama M, et al: Dysferlin mutations in Japanese Miyoshi myopathy: Relationship to phenotype. *Neurology* 2003; 60: 1799—1804
- 7) Tagawa K, Ogawa M, Kawabe K, et al: Protein and gene analyses of dysferlinopathy in a large group of Japanese muscular dystrophy patients. *J Neurol Sci* 2003; 211: 23—28
- 8) Katz JS, Rando TA, Barohn RJ, et al: Late-onset distal muscular dystrophy affecting the posterior calves. *Muscle Nerve* 2003; 28: 443—448
- 9) 青木正志, 高橋俊明: Dysferlinopathy (Miyoshi myopathy, LGMD2B). *臨床神経* 2005; 45 : 938—942
- 10) Fanin M, Pegoraro E, Matsuda-Asada C, et al: Calpain-3 and dysferlin protein screening in patients with limb-girdle dystrophy and myopathy. *Neurology* 2001; 56: 660—665
- 11) 衣斐 達, 井 玲, 中尾直樹: 生検筋の Western blot および免疫染色にてカルパイン 3 欠損を確認した肢帯型筋ジストロフィー 2A 型の 1 例. *臨床神経* 2000; 40 : 1023—1027
- 12) 足立克仁, 川井尚臣, 川尻真和ら: Dystrophinopathy, sarcoglycanopathy ならびに calpainopathy の骨格筋 CT. *神経内科* 2000; 53 (suppl. 2) : 118—119
- 13) Mercuri E, Bushby K, Ricci E, et al: Muscle MRI findings in patients with limb girdle muscular dystrophy with calpain 3 deficiency (LGMD2A) and early contractures. *Neuromuscul Disord* 2005; 15: 164—171
- 14) Fisher D, Walter MC, Kesper K, et al: Diagnostic value of muscle MRI in differentiating LGMD 2I from other LGMDs. *J Neurol* 2005; 252: 538—547

Abstract**A case of LGMD2A (Calpainopathy) clinically presenting as Miyoshi distal myopathy**

Toshihiko Shirafuji, M.D.¹⁾, Yoshihisa Otsuka, M.D.¹⁾, Hiroshi Kobessho, M.D.¹⁾, Narihiro Minami, Ph.D.²⁾,

Yukiko Hayashi, M.D.³⁾, Ichizo Nishino, M.D.³⁾ and Fumio Kanda, M.D.¹⁾

¹⁾Division of Neurology, Department of Internal Medicine, Kobe University Graduate School of Medicine

²⁾Department of Laboratory Medicine, Musashi Hospital, National Center of Neurology and Psychiatry

³⁾Department of Neuromuscular Research, National Institute of Neuroscience,
National Center of Neurology and Psychiatry (NCNP)

We reported a 23-year-old woman with distal myopathy and highly elevated serum creatine kinase (CK) caused by calpainopathy. Although muscle weakness was not evident, a muscle CT scan revealed replacement by adipose tissue in the medial head of the gastrocnemius. The gluteus maximus and biceps femoris were also affected to a lesser degree, but the lateral head of the gastrocnemius was preserved. A histological study of a biopsied specimen of the biceps brachii revealed obvious variation in fiber size and a few necrotic or regenerating fibers. Rimmed vacuoles or lobulated fibers were absent in vacuoles. Although the clinical features suggested Miyoshi's distal myopathy, gene analysis of calpain 3 revealed a c.802-9G > A mutation in intron 5 and a c.1319G > A (p.Arg440Gln) in exon 10. Mini-multiplex Western Blotting (MMW) of the patient's muscle showed no band in calpain 3 (p94) and calpain 3 30 kDa fragments and immunoblotting did not reveal any dysferlin abnormalities. Calpainopathy should be also considered in patients with clinical manifestations of Miyoshi distal myopathy.

(Clin Neurol, 48: 651—655, 2008)

Key words: Calpain 3 gene mutation, Miyoshi distal myopathy, LGMD2A gene analysis
